

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

P o t r d i l o

C e r t i f i c a t e

REC'D 02 DEC 2003
WIPO PCT

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Datum prijave (*Application Date*):

24.9.2003 (24.sep.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300247

(54) Naziv (*Title*):

Farmacevtske oblike, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino

Ljubljana, 25.11.2003

Janez Milač
svetovalec direktorja



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

1. Naslov za obveščanje:

Lek d.d.

Verovškova 57

1526 Ljubljana

tel.: 580 23 70
faks: 568 21 23

šifra: 32918/MDE

Potrdilo o prejemu prijave
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 24. 9. 2003

Številka prijave: P- 200300247

Ig urada in podpis:



Registrska številka: *

2. Prijavitev (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana

3. Zastopnik:

4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Kerč Janez, Trebinjska 7, 1000 Ljubljana

5. Naziv izuma:

Farmacevtske oblike, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino

6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

7. Dodatne zahteve:

prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
 predhodna objava patenta po preteku _____ mesecev
 prijava je izložena iz prijave številka: _____

8. Izjava:

izjava o skupnem predstavniku:

9. Priloge:

opis izuma, ki ima 15 strani 2x
 patentni zahtevek (zahtevek), ki ima(jo) 4 strani; število zahtevkov: 28 2x
 skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: _____
 povzetek 2x
 potrdilo o plačilu prijavne pristojbine
 potrdilo o deponiraju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
 pooblastilo zastopniku
 generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: _____
 potrdilo o razstavni prednostni pravici
 podatki o drugih prijaviteljih
 podatki o drugih izumiteljih
 prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
 prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki

REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne:	<u>24 -09- 2003</u>
Podpis:	Osebna odtaja: 
Šifra:	Postna številka: <u>17106</u>

Lek d.d.
Alenka Košak

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

Podatki o drugih izumiteljih:

Salobir Mateja
Ulica 28. maja 9
1000 Ljubljana

Lek farmacevtska družba d. d.

Farmacevtske oblike, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino

Področje tehnike, na katerega se nanaša izum

Izum spada v področje farmacevtske tehnologije in se nanaša na farmacevtske oblike, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino.

Predmet izuma so formirani delci, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino in so pridobljeni s postopkom vlažnega granuliranja. Predmet izuma je tudi postopek za pripravo teh delcev ter farmacevtske oblike, ki jih vsebujejo.

Stanje tehnike

Zdravila, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino, so na trgu v različnih oblikah: kot običajne tablete s takojšnjim sproščanjem, prašek za rekonstitucijo v vodno suspenzijo, vrečke, žvečilne tablete, večslojne tablete. Poznane so oblike, v katerih je razmerje amoksicilina in klavulanske kislino 2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 ali 16:1.

Tablete, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino, običajno pripravijo tako, da učinkovini in del pomožnih snovi najprej suho granulirajo (briketiranje, kompaktiranje). Tako pridobljen granulat zmešajo s preostalim delom pomožnih snovi in zmes tabletirajo. Postopki za pripravo takih tablet so opisani npr. v patentnih prijavah WO 92/19227, WO 95/28927 in WO 98/35672.

V patentni prijavi WO 01/62231 so opisane farmacevtske oblike, ki vsebujejo zmes vsaj štirih različnih vrst pelet. Nekatere od njih vsebujejo amoksicilin, druge klavulansko kislino. Pelete, ki bi vsebovale hkrati obe učinkovini, niso opisane. Zaradi različne hitrosti sproščanja učinkovin iz pelet je možno pripraviti oblike z različnim profilom sproščanja. V WO 95/25516 so opisane granule, ki poleg amoksicilina in/ali klavulanske kislino vsebujejo tudi eno ali več površinsko aktivnih snovi, npr. natrijev lavrilsulfat. Natrijev lavrilsulfat se uporablja kot sredstvo za krogličenje

Opis izuma

Predmet izuma so formirani delci, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino. Delci so lahko sferični ali pa nepravilnih oblik. Pridobimo jih z metodo vlažnega granuliranja. Za granuliranje lahko uporabimo farmacevtsko sprejemljiva organska topila ali njihove zmesi, lahko pa tudi disperzijo veziva v organskem topilu.

Amoksicilin je v delcih, ki so predmet izuma, običajno v obliki amoksicilin trihidrata, lahko pa tudi v obliki natrijevega kristalnega amoksicilina. Klavulanska kislina je običajno v obliki soli kot je npr. kalijev klavulanat. Amoksicilin in klavulanska kislina sta lahko v razmerju od 1 : 1 do 30 : 1, prednostno 2 : 1, 4 : 1, 7 : 1, 8 : 1, 12 : 1, 14 : 1, 16 : 1 in 20 : 1.

Delci, ki so predmet izuma, vsebujejo poleg učinkovin še pomožne snovi kot so npr. polnila, veziva, razgrajevala, drsila in maziva. Kot polnila se lahko uporabljajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, laktoza, škrob, preželatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr. , prednostno mikrokristalna celuloza in laktoza. Primerna veziva so lahko škrob,

preželatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko uporabljajo škrob, preželatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza in premreženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporabljajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearol, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr., prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearulfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so magnezijev in kalcijev stearat ter stearinska kislina.

Delci, ki so predmet izuma, lahko vsebujejo tudi pomožne snovi, ki izboljšajo absorpcijo učinkovin iz gastrointestinalnega trakta. Kot pospeševalci absorpcije amoksicilina so primerne površinsko aktivne snovi, maščobne kisline, gliceridi s srednje dolgimi verigami, steroidni detergenti (soli žolčnih kislin), acil karnitini in alkanoil holini (estri karnitina in holina in maščobnih kislin s srednje dolgimi in dolgimi verigami), N-acil derivati alfa-amino kislin in N-acil derivati ne-alfa-amino

kislin, hitozani ter drugi mukoadhezivni polimeri. Posebej primerni pospeševalci absorpcije so npr. natrijev deoksiholat, natrijev tauroholat, polisorbat 80, natrijev lavrilsulfat, natrijev dodecilsulfat, oktanojska kislina, natrijev dokuzat, natrijev lavrat, gliceril monolavrat, stearinska kislina, palmitinska kislina, palmitoleinska kislina, glicerilmonooleat, natrijev tauroholat, etilendiamintetraocetna kislina, natrijev edetat, natrijev citrat, β -ciklodekstrin in natrijev salicilat. Prednostni pospeševalci so natrijev deoksiholat, natrijev dokuzat in natrijev lavrilsulfat.

Delci, ki so predmet izuma, lahko vsebujejo tudi pomožne snovi, ki uravnavajo sproščanje. To so lahko različni polimeri, kot so npr. metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, natrijeva karboksimetylceluloza, hidroksipropilmetyl celulozni ftalat, polietilen glikoli različnih molskih mas, različni derivati akrilne in metakrilne kisline, ksantanska guma, alginska kislina, natrijev alginat, polivinilpirolidon, polietilenoksidi, ali nepolimerne snovi, kot so npr. hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, idr.

Delež pomožnih snovi v delcih je od 10 ut.% do 40 ut.%.

Formirani delci, ki so predmet izuma, imajo dobre pretočne in stisljive lastnosti. Velikost delcev je od 50 μm do 3000 μm .

Formirane delce lahko obložimo s primočno oblogo, ki uravnavava sproščanje ali je samo zaščitna obloga. Oblogo lahko izdelamo iz polimernih ali nepolimernih snovi. Primerni polimeri, ki jih lahko uporabimo so hidroksipropilmetylceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetylceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, metilhidroksietilceluloza, polimeri akrilne in metakrilne kisline, maltodekstrin, in drugi.

Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, saharoza, glukoza, šelak, idr.

Obloga lahko vsebujeje tudi druge sestavine, ki se običajno uporabljajo v oblogah, kot so polnila npr. smukec, laktoza, polisahardi in drugi, mehčala npr. dibutilsebacat, trietilcitrat, polietilenglikol, adipinska kislina, kokosovo olje, oleinska kislina idr., barvila npr. titanov dioksid, laki, pigmenti in drugi, antioksidanti in drugi.

Predmet izuma so tudi farmacevtske oblike, ki vsebujejo zgoraj opisane formirane delce. Lahko uporabimo obložene in/ali neobložene delce. Lahko jih polnimo v vrečke ali kapsule, lahko jih stisnemo skupaj s potrebnimi pomožnimi snovmi v tablete. Tablete so lahko eno ali večplastne, disperzibilne, oralnodisperzibilne, šumeče, žvečljive, pastile. Tako pripravljene tablete so trdne in imajo ustrezne fizikalno tehnološke lastnosti. Z dodatkom ustreznih pomožnih snovi lahko kontroliramo sproščanje učinkovine iz tablete. Kot pomožne snovi, ki jih dodamo formiranim delcem za pripravo naštetih farmacevtskih oblik, lahko uporabimo različna polnila, veziva, razgrajevala, drsilainmaziva. Lahko pa dodamo tudi snovi, ki izboljšajo absorpcijo učinkovin iz gastrointestinalnega trakta.

Kot polnila se lahko uporabljajo mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, laktosa, škrob, preželatiniran škrob, saharoza, glukoza, manitol, sorbitol, kalcijev fosfat, kalcijev hidrogen fosfat, aluminijev silikat, natrijev klorid, kalijev klorid, kalcijev karbonat, kalcijev sulfat, dekstrati, dekstrin, maltodekstrin, glicerol palmitostearat, hidrogenirano rastlinsko olje, kaolin, magnezijev karbonat, magnezijev oksid, polimetakrilati, smukec, idr. , prednostno mikrokristalna celuloza in laktosa. Primerna veziva so lahko škrob, preželatiniran škrob, želatina, natrijeva karboksimetilceluloza, polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, akacia, karbomer, dekstrin, etilceluloza, guar guma, hidrogenirano rastlinsko olje, metilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, glukozni sirup, magnezijev aluminijev silikat, maltodekstrin, polimetakrilati, zein, prednostno hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza in polivinilpirolidon. Kot razgrajevala se lahko

uporabljajo škrob, preželatiniran škrob, natrijev škrob glikolat, natrijeva karboksimetilceluloza, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza, kalcijeva karboksimetilceluloza, metilceluloza, mikrokristalna celuloza, uprašena celuloza, kalijev polakrilin, premereženi polivinilpirolidon, alginska kislina, natrijev alginat, koloidni silicijev dioksid, guar guma, magnezijev aluminijev silikat, idr., prednostno natrijev škrob glikolat, premerežena natrijeva karboksimetilceluloza in premereženi polivinilpirolidon. Kot drsila se lahko uporabljajo magnezijev stearat, kalcijev stearat, aluminijev stearat, stearinska kislina, palmitinska kislina, cetanol, stearol, polietilenglikoli različnih molskih mas, magnezijev trisilikat, kalcijev fosfat, koloidni silicijev dioksid, smukec, uprašena celuloza, škrob, idr, prednostno koloidni silicijev dioksid. Kot maziva so primerni stearinska kislina, kalcijev, magnezijev, cinkov ali aluminijev stearat, silikonizirani smukec, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat, hidrogenirano ricinovo olje, hidrogenirano rastlinsko olje, mineralno olje, lahko mineralno olje, polietilenglikol, natrijev benzoat, natrijev laurilsulfat, natrijev stearilfumarat, smukec, idr. Prednostna maziva so kalcijev ali magnezijev stearat ter stearinska kislina

Kot pospeševalci absorpcije amoksicilina so primerne površinsko aktivne snovi, maščobne kisline, gliceridi s srednje dolgimi verigami, steroidni detergenti (soli žolčnih kislin), acil karnitini in alkanoil holini (estri karnitina in holina in maščobnih kislin s srednje dolgimi in dolgimi verigami), N-acil derivati alfa-amino kislin in N-acil derivati ne-alfa-amino kislin, hitozani ter drugi mukoadhezivni polimeri. Primerni pospeševalci absorpcije so npr. natrijev deoksiholat, natrijev tauroholat, polisorbat 80, natrijev lavrilsulfat, natrijev dodecilsulfat, oktanojska kislina, natrijev dokuzat, natrijev lavrat, gliceril monolavrat, stearinska kislina, palmitinska kislina, palmitoleinska kislina, glicerilmonooleat, natrijev tauroholat, etilendiamintetraocetna kislina, natrijev edetat, natrijev citrat, β -ciklodekstrin in natrijev salicilat. Prednostni pospeševalci so natrijev deoksiholat, natrijev dokuzat in natrijev lavrilsulfat.

Kot snovi za kontrolirano sproščanje učinkovine lahko uporabimo polimerne ali nepolimerne snovi. Primerni polimeri, ki jih lahko uporabimo so hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, metilhidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, polimeri akrilne in metakrilne kisline, maltodekstrin, in drugi. Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, hidrogenirano rastlinsko olje, hidrogenirano ricinovo olje, glicerol monostearat, glicerol palmitostearat in drugi.

Kapsule in tablete so lahko prekrite z oblogo, ki jo lahko nanesemo iz vodnega ali nevodnega medija. Obloga lahko uravnava sproščanje ali je samo zaščitna obloga. Oblogo lahko izdelamo iz polimernih ali nepolimernih snovi. Primerni polimeri, ki jih lahko uporabimo, so hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetylceluloza, metilceluloza, etilceluloza, hidroksietilceluloza, natrijeva karboksimetilceluloza, celulozni acetat ftalat, polivinil acetat ftalat, hidroksimetilcelulozni ftalat, polivinilalkohol, metilhidroksietilceluloza, polimeri akrilne in metakrilne kisline, maltodekstrin, in drugi.

Nepolimerne snovi so lahko vosek karnauba, cetilni alkohol, saharoza, glukoza, šelak in drugi.

Obloga lahko vsebuje tudi druge sestavine, ki se običajno uporabljajo v oblogah, kot so polnila npr. smukec, lakoza, polisahardi in drugi, mehčala npr. dibutilsebacat, trietylcitrat, polietilenglikol in drugi, barvila npr. titanov dioksid, laki, pigmenti in drugi, antioksidanti in drugi.

Formirani delci so primerni za izdelavo večenotnih oblik kot so npr. kapsule ali tablete z osnovnimi formiranimi delci, pri čemer večenotna oblika razпадa na posamezne osnovne formirane delce, iz katerih se sprošča učinkovina. Formirani delci so primerni tudi za izdelavo večenotnih oblik kot so vrečke in dozatorji za večenotne sisteme in drugo. Uporabimo lahko neobložene in/ali obložene delce.

Sproščanje amoksicilina in klavulanske kisline iz farmacevtske oblike, ki je predmet izuma, je lahko takojšnje ali pa upočasnjeno. Hitrost sproščanja je lahko za obe učinkovini enaka ali pa različna. Če je hitrost sproščanja amoksicilina in klavulanske kisline različna, potem je sproščanje amoksicilina počasnejše od sproščanja klavulanske kisline. Tak profil sproščanja lahko izboljša biološko uporabnost amoksicilina.

Farmacevtska oblika, ki je predmet izuma, je lahko izdelana iz formiranih delcev enake sestave ali formiranih delcev, ki imajo različno sestavo in z različno hitrostjo sproščajo amoksicilin in klavulansko kislino.

Formirane delce, ki so predmet izuma in vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino, lahko kombiniramo s podobnimi delci, ki vsebujejo samo amoksicilin.

Izum se nanaša tudi na postopek za pripravo formiranih delcev pravilnih in nepravilnih oblik. Pripravimo jih z vlažno granulacijo z organskim topilom. Za granulacijo lahko uporabimo samo topilo ali pa disperzijo veziva v organskem topilu.

Formirane delce nepravilnih oblik pripravimo po postopku, ki obsega naslednje ključne faze:

- pripravo zmesi amoksicilin trihidrata in kalijevega klavulanata ter pomožnih snovi (z vezivom ali brez)
- vlažno granuliranje z organskim topilom ali vlažno granuliranje z disperzijo veziva v organskem topilu.
- sušenje delcev
- mletje ali sejanje posušenih delcev
- opcijsko nanos obloge

Formirane delce sferične oblike (sferonizati, pelete) pripravimo po postopku, ki obsega naslednje ključne faze:

- pripravo zmesi amoksicilin trihidrata in kalijevega klavulanata ter pomožnih snovi (z vezivom ali brez)
- vlažno granuliranje z organskim topilom ali vlažno granuliranje z disperzijo veziva v organskem topilu.
- iztiskanje vlažne zmesi skozi mrežico
- krogličenje
- sušenje delcev
- opcionalno nanos obloge

Najprimernejša topila, ki jih lahko uporabimo za granuliranje so farmacevtsko sprejemljiva organska topila, pri čemer nista vključena izopropanol, in metilendiklorid. Najprimernejša topila so aceton, etanol in acetonitril.

V organskem topilu lahko dispergiramo vezivo, da dobimo raztopino ali suspenzijo in to disperzijo uporabimo za granuliranje.

Kalijev klavulanat je substanca, ki je zelo občutljiva na vodo. Zato vse pomožne snovi pred uporabo predhodno sušimo ali uporabimo že predhodno posušene pomožne snovi ali pa izdelane formirane delce na koncu ustreznno posušimo. Proizvodnja poteka v suhih pogojih pri največ 30% relativni zračni vlagi.

Izum pojasnjujejo in nikakor ne omejujejo naslednji izvedbeni primeri:

Primer 1:

Tablete 875/125 mg

Ingredienti	masa
Amoksicilin kot trihidrat	875,00 mg 1008,00 mg
Klavulanska kislina kot kalijev klavulanat	125,00 mg 149,88 mg
Laktoza brezvodna	154,12 mg
Hidroksipropil celuloza	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	14,00 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Magnezijev stearat	5,00 mg
Skupaj	1361,00 mg
Aceton	630,00 mg

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktozo, mikrokristalno celulozo, hidroksipropilcelulozo in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z acetonom, da so dobili formirane delce. Vlažne formirane delce smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min). K posušenim formiranim delcem smo dodali magnezijev stearat in zmes homogeno zmešali. Na običajni tabletirki smo tabletirali tablete z ustrezno maso in ustreznimi fizikalno tehnološkimi lastnostmi.

Testiranje stabilnosti je pokazalo, da so tablete stabilne.

Primer 2:

Tablete 875/125 mg



Ingredienti	masa
Amoksicilin	875,00 mg
kot trihidrat	1008,00 mg
Klavulanska kislina	125,00 mg
kot kalijev klavulanat	149,88 mg
Laktoza brezvodna	154,12 mg
Polivinilpirolidon	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	14,00 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Magnezije stearat	5,00 mg
Skupaj	1361,00 mg
Aceton	630,00 mg

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktzo, mikrokristalno celulozo, polivinilpirolidon in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z acetonom, da smo dobili formirane delce. Vlažne formirane delce smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min). K posušenim formiranim delcem smo dodali magnezijev stearat in zmes homogeno zmešali. Na običajni tabletirki smo tabletirali tablete z ustreznou masou in ustreznimi fizikalno tehniko tehnološkimi lastnostmi.

Testiranje stabilnosti je pokazalo, da so tablete stabilne.

Primer 3:

Tablete 875/125 mg

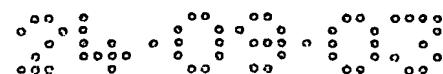
Ingredienti	masa
Amoksicilin kot trihidrat	875,00 mg 1008,00 mg
Klavulanska kislina kot kalijev klavulanat	125,00 mg 149,88 mg
Laktoza brezvodna	14,00 mg
Polivinilpirolidon	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	154,12 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Magnezijev stearat	5,00 mg
Skupaj	1361,00 mg
Aceton	630,00 mg

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktozo, mikrokristalno celulozo, polivinilpirolidon in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z acetonom, da smo dobili formirane delce. Vlažne formirane delce smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min). K posušenim formiranim delcem smo dodali magnezijev stearat in zmes homogeno zmešali. Na običajni tabletirki smo tabletirali tablete z ustrezno maso in ustreznimi fizikalno tehnološkimi lastnostmi.

Testiranje stabilnosti je pokazalo, da so tablete stabilne.

Primer 4:

Pelete 875/125 mg



Ingredienti	masa
Amoksicilin kot trihidrat	875,00 mg 1011,56 mg
Klavulanska kislina kot kalijev klavulanat	125,00 mg 151,33 mg
Laktoza brezvodna	149,11 mg
Hidroksipropil celuloza	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	14,00 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Skupaj	1356,00 mg
Aceton	730,00 mg

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktzo, mikrokristalno celulozo, hidroksipropilcelulozo in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z acetonom. Vlažno maso smo ekstrudirali skozi mrežo z 0,8 mm velikimi odprtinami, da so nastali ekstrudati. Vlažne ekstrudate smo nato krogličili v aparaturi za krogličenje (sferonizator), da so nastali formirani delci sferične oblike. Formirane delce sferične oblike smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min).

Primer 5:

Pelete 875/125 mg

Ingredienti	masa
Amoksicilin kot trihidrat DC	875,00 mg 1019,80 mg
Klavulanska kislina	125,00 mg

kot kalijev klavulanat	150,00 mg
Laktoza brezvodna	142,20 mg
Hidroksipropil celuloza	20,00 mg
Polivinilipirolidon	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	14,00 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Skupaj	1376,00 mg
Aceton	630,00 mg

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktzo, mikrokristalno celulozo, hidroksipropilcelulozo, polivinilipirolidon in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z acetonom. Vlažno maso smo ekstrudirali skozi mrežo z 1,5 mm velikimi odprtinami, da so nastali ekstrudati. Vlažne ekstrudate smo krogličili v aparaturi za krogličenje (sferonizator), da so nastali formirani delci pravilne sferične oblike. Formirane delce sferične oblike smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min)).

Testiranje stabilnosti je pokazalo, da so delci stabilni.

Primer 6:

Pelete 875/125 mg

Ingredienti	masa
Amoksicilin	875,00 mg
kot trihidrat DC	1019,80 mg
Klavulanska kislina	125,00 mg

kot kalijev klavulanat	150,00 mg
Laktoza brezvodna	142,20 mg
hidroksipropilceluloza	20,00 mg
Polivinilpirolidon	20,00 mg
Mikrokristalna celuloza	14,00 mg
Premrežena natrijeva karboksimetil celuloza	10,00 mg
Skupaj	1376,00 mg
Etanol	730,00 mg

Postopek:

Postopek izdelave: amoksicilin trihidrat, kalijev klavulanat, laktzo, mikrokristalno celulozo, hidroksipropilcelulozo, polivinilpirolidon in premreženo karboksimetil celulozo smo homogeno zmešali in granulirali z etanolom. Vlažno maso smo ekstrudirali skozi mrežo z 1,5 mm velikimi odprtinami, da so nastali ekstrudati. Vlažne ekstrudate smo krogličili v aparaturi za krogličenje (sferonizator), da so nastali formirani sferični delci pravile oblike. Formirane delce sferične oblike smo posušili v vakuumu pri 40°C (približno 3 ure, do izgube pri sušenju 6% (80°C, 20 min).

Patentni zahtevki

1. Formirani delci, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino, označeni s tem, da so pridobljeni s postopkom vlažnega granuliranja.
2. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da vsebujejo amoksicilin v obliki amoksicilin trihidrata in klavulansko kislino v obliki kalijevega klavulanata.
3. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da je razmerje amoksicilina in klavulanske kisline od 1:1 do 30:1.
4. Formirani delci po zahtevkih 1 in 3, označeni s tem, da je razmerje amoksicilina in klavulanske kisline 4:1, 7:1, 8:1, 12:1, 16:1, 20:1.
5. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da dodatno vsebujejo polnila, veziva, razgrajevala, drsila, maziva.
6. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da se kot topilo pri vlažnem granuliranju uporablja organsko topilo.
7. Formirani delci po zahtevku 1 in 6, označeni s tem, da organsko topilo ni izopropanol ali metilendiklorid.
8. Formirani delci po zahtevku 1 in 6, označeni s tem, da se kot topilo pri granuliranju uporablja aceton.

9. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da se pri vlažnem granuliraju uporablja disperzija veziva v organskem topilu.
10. Formirani delci po zahtevku 9, označeni s tem, da je vezivo hidroksipropilceluloza in / ali polivinilpirolidon.
11. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da vsebujejo snovi, ki izboljšajo absorpcijo amoksicilina.
12. Formirani delci po zahtevkih 1 in 11, označeni s tem, da so snovi, ki izboljšajo absorpcijo amoksicilina izbrane iz skupine, ki obsega natrijev deoksiholat, natrijev dokuzat in natrijev lavrilsulfat.
13. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da so nepravilnih oblik.
14. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da so sferične oblike.
15. Formirani delci po zahtevku 1, označeni s tem, da imajo oblogo.
16. Farmacevtska oblika, ki vsebuje formirane delce po zahtevku 1.
17. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označena s tem, da vsebujejo formirane delce nepravilnih oblik.
18. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označena s tem, da vsebujejo formirane delce sferične oblike.
19. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označene s tem, da je večenotna oblika.
20. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označene s tem, da je kapsula

21. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označene s tem, da je tableta.

22. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označene s tem, da je vrečka.

23. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označena s tem, da kot pomožne snovi vsebuje snovi, ki izboljšajo absorpcijo amoksicilina.

24. Farmacevtska oblika po zahtevku 16 in 23, označena s tem, da so snovi, ki izboljšajo absorpcijo amoksicilina izbrane iz skupine, ki obsega natrijev deoksiholat, natrijev dokuzat in natrijev lavrilsulfat.

25. Farmacevtska oblika po zahtevku 16, označena s tem, da ima oblogo.

26. Postopek za pripravo formiranih delcev po zahtevku 1, označen s tem, da obsega naslednje stopnje:

- pripravo zmesi amoksicilin trihidrata in kalijevega klavulanata ter pomožnih snovi (z vezivom ali brez),
- vlažno granuliranje z organskim topilom ali vlažno granuliranje z disperzijo veziva v organskem topilu,
- sušenje delcev,
- mletje ali sejanje posušenih delcev,
- opcionalno nanos obloge

27. Postopek za pripravo formiranih delcev po zahtevku 1, označen s tem, da obsega naslednje stopnje:

- pripravo zmesi amoksicilin trihidrata in kalijevega klavulanata ter pomožnih snovi (z vezivom ali brez)
- vlažno granuliranje z organskim topilom ali vlažno granuliranje z disperzijo veziva v organskem topilu.

- iztiskanje vlažne zmesi skozi mrežico
- krogličenje
- sušenje delcev
- opcijsko nanos obloge

28. Postopek za pripravo formiranih delcev po zahtevkih 26 in 27, označen s tem,
da se kot topilo uporablja aceton.



POVZETEK

Izum se nanaša na formirane delce, ki vsebujejo amoksicilin in klavulansko kislino in so pridobljeni po postopku vlažnega granuliranja. Izum se nanaša tudi na postopek izdelave teh delcev in na farmacevtske oblike, ki jih vsebujejo.